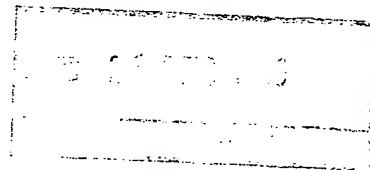


PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen



Intyg
Certificate



Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande Doxa Certex AB, Uppsala SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9803385-5
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1998-10-02
Date of filing

Stockholm, 1999-12-13

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Anita Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PATENTANSÖKAN

1998-10-02

Huvudförfattaren: Kansson

SÄTT ATT FRAMSTÄLLA FÖRBÄTTRADE BIOFUNKTIONELLA KOMPOSIT-MATERIAL BASERADE PÅ APATIT GENOM ATT MINIMERA OÖNSKADE REAKTIONER VID MATERIALENS FRAMSTÄLLNING.

TEKNISKT OMRÅDE

Föreliggande uppfinning rör optimala betingelser för tillverkning av biofunktionella material innehållande ämnen (faser) med benägenhet för sönderfall vid materialets tillverkning. Uppfinningen relaterar specifikt till material vid användning som höghållfasta täta bioimplantat.

UPPFINNINGENS BAKGRUND

Material som används i funktionella sammanhang innehåller ofta faser av olika karaktär. Specifikt kan vid tillverkning någon av de ingående faserna ha stor benägenhet för sönderfall vid tillverkningen, som för metaller och speciellt keramer sker vid förhöjd temperatur. Detta begynnande termiskt aktiverade sönderfall kan ha direkt negativ effekt på slutprodukten, till exempel genom utbildning av gasformiga ämnen som bildar porer, som verkar som defekter, speciellt ur hållfasthetssynvinkel, eller genom att medverka till bildning av nya icke önskade faser. En relaterad effekt som denna uppfinning bland annat baserar sig på är att sönderfall av den sönderfallsbenägna fasen katalyseras av närvaro av annan fas, exempelvis en oxid, vilket leder till sönderfall vid temperaturer som avsevärt understiger dem för motsvarande rena sönderfallsbenägna material. En ny teoretisk modell hur sönderfallet sker i kompositmaterial har tagits fram, vilken samstämmer med erhållna resultat enligt föreliggande uppfinning. Närvaro av en oxid i det biofunktionella kompositmaterialet är nödvändigt för att förbättra de mekaniska egenskaperna relaterat till ren apatit.

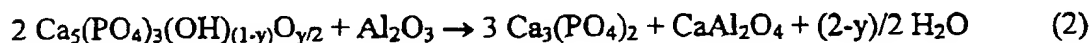
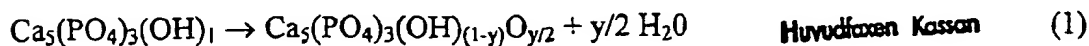
Föreliggande uppfinning avser framställningsätt för kompositmaterial med minst en kemiskt mindre stabil fas, och relaterar specifikt till höghållfasta bioimplantatmaterial.

REDOGÖRELSE FÖR UPPFINNINGEN.

Ändamålet med uppfinningen är att erbjuda biofunktionella material, speciellt implantatmaterial för stödjande funktion som dentala eller ortopediska applikationer med optimala egenskaper genom att utnyttja tillverkningsmetoder, där speciell hänsyn tagits till de bioaktiva men kemiskt mindre stabila ingående faserna. Nyckelmoment i uppfinningen rör upptäckten att svår-detekterbara men skadliga reaktioner kan ske i gränssnittet mellan icke-aktiv och aktiv (biofunktionell) fas, och hur dessa oönskade reaktioner kan minimeras eller elimineras.

Reaktionsmekanism för sönderfall av apatit i systemet oxid - hydroxyapatit förlöper ej enligt vad som presenteras i litteraturen, utan sker i två steg där först OH-grupper i hydroxyapatit, $HA = Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, avgår och lämnar vakanser i strukturen. När vakansernas antal överstiger en kritisk nivå kan defekt HA reagera vidare med omgivande ämnen (t ex Al_2O_3) som katalyserar sönderfallet. Reaktionens båda delsteg är

1998-10-02



Genom att förändra jämviktsreaktionerna kan sönderfall förhindras, vilket kan ske genom tre principiellt olika sätt, nämligen genom att i ett slutet system sänka temperaturen, höja trycket och/eller avsiktligt införa de ämnen som det aktiva ämnet vill sönderfalla till. Detta leder till att vid bränning av material enligt uppfinningen låg sintringstemperatur ska användas, att förslutning måste ske tidigt innan den egentliga sintringsprocessen startar, och att yttre mekaniskt tryck ska påläggas kapseln innan densifiering startar, samt att i det slutna systemet avsiktligt extra sönderfallsämne kan tillsättas, som genererar de faser ämnet i fråga vill sönderfalla till. Detta leder till att densifieringsmetoder som het isostatisk pressning (HIP) eller övertryckssintring (GPS, gas pressure sintering) är lämpliga.

Utnyttjande av HIP vid keramtillverkning är generell och finns beskrivet även för systemet oxid-apatit, nämligen i svenskt patent 465 571. I dessa sammanhang berörs inte själva kapslingsförfarande - förslutning och tidig tryckpåläggning eller tillsats av hjälpmedel i spärrskikt - utan endast temperatur och tryck vid själva densifieringen. För att kunna försäkra sig mot sönderfall och oönskade reaktioner måste försteget till själva hetisostatpressningen (densifieringen) ävenledes beaktas, och utföras enligt föreliggande uppfinning, där förslutningstemperatur och temperatur för tryckpåläggning av kapsel, (eller gastryck i fallet med GPS) i temperaturintervallet före själva sintringen beskrivs och anpassas till sönderfallstendensen hos aktuella faser. Utnyttjande av isostatisk komprimering endast som en del av processen för porös apatit som i Patent WO -A1-9410100 fungerar ej för utbildning av täta och hållfasta apatiter, och i synnerhet ej för höghållfasta biokompositer av apatit, där sönderfall sker vid betydligt lägre temperatur än för ren apatit, då oxider katalyserar sönderfallet. Se resultat i exempel 1. Tryckpåläggning måste ske beroende på sönderfallsbenägenhet för olika oxid-apatitsystem vid temperaturer understigande de som anges i Patent WO-A1-9410100.

I ett speciellt utförande utnyttjas förutom tidig förslutning och tidig tryckpåläggning i steg, även tillsats av ett sönderfallande hjälpämne i pulverform, som tidigt i viss mängd bildar de faser som den funktionella fasen vill sönderfalla till i själva komponenten. Genom förfarandet trycks sönderfallsreaktionen tillbaka. I fallen med kompositmaterial innehållande metall och funktionell fas (apatit) kan ett andra hjälpmedel tillsättas som minskar metallreaktioner - framför allt oxidation. I dessa fall där densifiering generellt sker vid lägre temperatur än för keramer är ofta metallen den mer reaktiva fasen. Hjälpmedel i dessa fall är med fördel finkorniga metallpulver. Hjälpämnen mot sönderfall av aktiv fas och hjälpmedel för metallfasens bevarande kan med fördel tillsättas spärrskikt som normalt omger komponenten vid het isostatisk pressning för att undvika reaktion med kapselmaterialet. För övertryckssintring med gas tillsätts hjälpmedel i någon typ av pulverbädd. Olika typer av hydrat som lätt avger hydroxylgrupper och bildar vattenånga och andra grupper (karbonat, fosfat etc) kan med fördel inkorporeras som hjälpmedel i spärrskikt eller pulverbädd för att motverka sönderfall av apatitfaser.

1998-10-02

3

Huvudföreläsaren Kasson

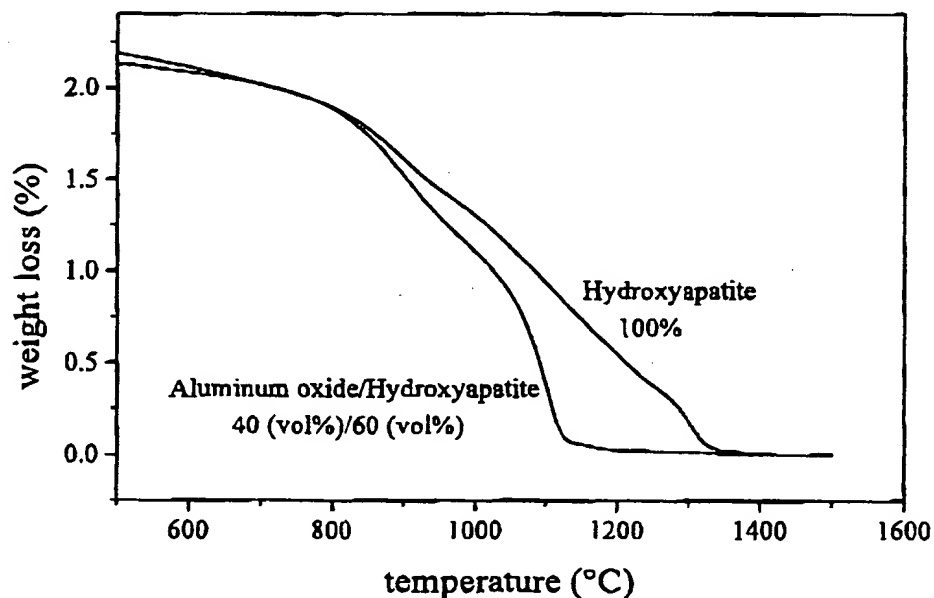
Andra relaterade aspekter som dock inte rör kärnområdet i föreliggande ansökan, behandlas förutom i litteraturen i bl a följande patent:

US Pat 3 789 900, DE 330122, US Pat 4 149 893, US Pat 4 957 674, US Pat 4 599 085 och DE 29 28 007 A1, och JP 62-142 565.

Uppfinningen preciseras ytterligare genom ett antal utföringsexempel.

Exempel 1.

I nedanstående figur visas ett exempel på hur vattenavgången sker från ren hydroxyapatit och från hydroxyapatit ingående i en komposit (aluminiumoxid med 60 vol-% hydroxyapatit). Orsak till skillnad i vattenavgång är sönderfall som för kompositen sker i delsteg enligt formel 1 och formel 2 (se den beskrivande texten ovan), och för ren hydroxyapatit som endast sker enligt formel 1. ~~Avgång av hydroxylgrupper accelereras vid oxidnärvaro. Kurvorna är upptagna med termogravimetrisk analys i en TG-apparat av märket Setaram TAG24. Vattenavgången är normerad till samma hydroxyapatitinnehåll.~~

**Exempel 2.**

Tetragonalt stabiliserad zirkoniumoxidpulver (TZ) med 45 vol-% hydroxyapatitpulver, HA, htisostatpressades med olika förslutnings- och tryckpåläggning men med samma slutparametrar, nämligen 1200 °C och 200 MPa under 1 h. I första fallet (TZ-HA I) förslöts kapselmaterialet av glas vid 900-950 °C, och fullt tryck pålades vid 1150 °C, i det andra fallet (TZ-HA II) förslöts vid rumstemperatur och med ett övertryck av ca 5 atm upp till 650 °C, där 80 atm pålades. Vid 800 °C pålades trycket 160 MPa som vid temperaturstigning till topptemperaturen gavs sluttrycket ca 190 MPa. Analys av mikrostruktur med svepelektronmikroskop visar att TZ-HA I innehåller en mängd mycket små porer, och att en del av den tetragonala fasen övergått till kubisk fas, samtidigt som HA sönderfallit till TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Porer härrör med stor sannolikhet från avgivna OH-grupper. För TZ-HA II erhålls

1998-10-02

4

Huvudföreläsningen

heltätt material med bibehållen tetragonal struktur, vilket är gynnsamt för brottseghet och hållfasthet. Som kommentar kan anges att sönderfall av HA till TCP - som frigör CaO som medverkar till fasomvandling av tetragonal fas till kubisk fas - är svår detekterbar i grovre mikrostruktur, då sönderfallsreaktionerna sker i gränssnittet mellan TZ och HA, och andelen reagerat beror av mikrostruktur (fördelning TZ-korn och HA-korn, samt storleken på kornen).

Exempel 3.

Titandioxid, T och hydroxyapatit (HA) blandades och sammaldes i en kulkvarn med Sialon-malkroppar och isopropanol som lösningsmedel under 4 dygn. Lösningssmedlet avdrogs i ugn i dragskåp vid 90 °C, och sluttorkades vid 450 °C under 2 h. Halten HA var 30 vol-%. Prover hetsisostatpressades vid olika förslutnings- och tryckpåläggning. I försök A skedde förslutning vid rumstemperatur och ett tryck av 3 atm övertryck pålades, som bibehölls till 700 °C, där sluttrycket 160 MPa pålades och temperaturen höjdes till 900 °C och konstanthölls under 1 h. I försök B skedde förslutning och slutligt tryckpåläggning, 160 MPa, direkt vid 900 °C med hålltiden 1h. Prover från försök A innehåller de önskade faserna rutil och HA, medan i försök B kan konstateras viss sönderfall och bildning av titanit, CaTiO_3 tillsammans med TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Ingen nämnvärd porositet har iakttagits. Även här är detekterbarhet genom fasanalys med röntgendiffraktion avhängigt halt HA och mikrostruktur. Dock är tendensen för bildning av titanit påtaglig. Generellt är sönderfall av HA svår att detektera vid förekomst av HA understigande ca 20 vol-% i kompositen.

Exempel 4.

Aluminiumoxid blandades med hydroxyapatit, HA, enligt sätt beskrivet i Exempel 2. Halten HA var 45 vol-%. Prover densifierades dels med hetpressning (HP) vid 1200 °C, 25 MPa under 2 h, och dels genom het isostatisk pressning (HIP) med full tryckpåläggning, 160 MPa vid 700 °C, och temperaturuppgång till 1200 °C och hålltid 2h. I hetpressade prover erhålls sönderfall av HA till TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, medan de hetisostatiskt pressade proven är fasmässigt korrekta med förekomst av aluminiumoxid och HA.

Exempel 5.

Ett finkornigt stålpulver, 316L, blandas med 40 vol-% hydroxyapatit, HA enligt exempel 2, men med den skillnaden att avdrivning av lösningsmedlet sker i vakuum vid 200 °C. Materialet, en kall isostatiskt pressad kropp, placeras i för hetisostatisk pressning avsedd kapsel, som försluts under vakuum. Sluttryck av 160 MPa pålägges vid 600 °C under 1h. Mikrostrukturanalys (SEM) och fasanalys (röntgendiffraktion) visar att heltätt material med bibehållen HA-fas föreligger i slutprodukten. I spärrskiktet av bornitrid hade extra finkornigt metallpulver av 316 L av koncentration 10 vol-% tillsatts och finfördelats genom sammalning under 2 dygn.

1998-10-02

Huvudfaxen Kåsson

PATENTKRAV.

1. Sätt att framställa biofunktionella kompositmaterial baserade på apatit för dentalt eller ortopediskt bruk som innehåller sönderfallsbenägna (t ex förångbara) grupper som exempelvis hydroxyl, karbonat, fosfat och eller halogen k ä n n e t e c k n a t av att bränningen utförs i ett slutet system under tryck där tryckpåläggning delvis eller helt sker före begynnande sönderfall av apatitfas.
2. Sätt enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att hjälpmedel för att ytterligare undertrycka oönskade reaktioner som sönderfall och oxidation, tillsätts till spärrskikt vid het isostatisk pressning och till pulverbädd vid övertryckssintring.
3. Material enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att en fas består av en konstruktionskeram, företrädesvis en oxid och övrig sönderfallsbenägen fas av hydroxyapatit och/eller annan apatit.
4. Material enligt kraven 1-2, k ä n n e t e c k n a t av att en fas består av en konstruktionsmetall, företrädesvis Fe- eller Co-Cr-baserad eller Ti- eller Zr-baserad, och övrig sönderfallsbenägen fas av hydroxyapatit eller annan apatit.
5. Sätt enligt kraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t av att förslutning och tryckpåläggning sker vid temperatur understigande 900 °C, för kerambaserade kompositer företrädesvis under 800 °C, och för metallbaserade företrädesvis under 500 °C.
6. Material enligt krav 3, k ä n n e t e c k n a t av att konstruktionskeramen är aluminiumoxid, zirkoniumoxid eller titandioxid.
7. Sätt enligt krav 2, k ä n n e t e c k n a t av att hjälpmedlet är finkornigt metallpulver och/eller lättsönderdelat hydrat.

Int. t. Patent- och reg.verket

6

1998-10-02

Sammandrag**Huvudföreläsningen**

Föreliggande uppfinning relaterar till sätt att framställa förbättrade biofunktionella kompositmaterial baserade på apatit, främst för stödjande funktion i dentala och ortopediska applikationer, genom att i framställningsmetoder utnyttjande slutna system anpassa förslutningstemperatur och tryckpåläggning till reaktionstendenser hos materialen vid deras tillverkning, samt att genom tillsatser av hjälpmedel ytterligare motverka dylika reaktionstendenser och sönderfallsbenägenheter.
